

STUDI HUBUNGAN KUANTITATIF STRUKTUR DAN AKTIVITAS PADA SENYAWA TURUNAN KUINON SEBAGAI ANTIKANKER

Risfiah Ruli Cahyani¹, Mokhamat Ariefin^{1*}

¹Program Studi Kimia, Universitas Palangka Raya, Kota Palangka Raya

*Penulis korespondensi: mokhamatariefin@upr.ac.id

ABSTRAK

Kanker merupakan penyakit yang disebabkan oleh pertumbuhan sel yang tidak normal dan merupakan penyakit dengan tingkat kematian yang cukup tinggi. Kanker payudara merupakan faktor kematian tertinggi setelah kanker paru, serta merupakan faktor kematian tertinggi pada perempuan di Indonesia. Salah satu terapi yang dilakukan untuk pengidap kanker adalah pemberian obat turunan dari senyawa-senyawa bahan alam, salah satunya adalah kuinon. Dalam penelitian ini, dilakukan pendekatan Hubungan Kuantitatif Struktur Kimia dan Aktivitas (HKSA) untuk mengetahui model HKSA dari turunan kuinon. Beberapa deskriptor digunakan dalam penelitian ini menggunakan metode AM1. Model HKSA untuk kuinon yang didapatkan adalah $pIC_{50} = 339,32 - 0,26(Wt) + 0,27(MR) - 0,238(\log P) + 0,213(\log S) + 0,072(\text{Surface}) + 0,004(\text{Dipol}) + 46,74(\text{LUMO}) + 1,53(\text{Energi gap})$ dengan nilai $R^2 = 0,798$. Berdasarkan hasil tersebut, didapatkan bahwa beberapa parameter yang dimiliki oleh senyawa seperti MR, log P dan LUMO memberikan efek positif dalam aktivitasnya sebagai antikanker. Sehingga berdasarkan persamaan HKSA tersebut dapat digunakan untuk mendesain senyawa baru dari turunan kuinon.

Kata kunci: kanker, HKSA, AM1, kuinon

1 PENDAHULUAN

Kanker adalah salah satu penyakit tidak menular yang pada umumnya ditandai dengan adanya suatu sel abnormal tak terkendali dan terus berkembang, bahkan menyerang dan berpindah ke bagian sel atau jaringan tubuh lainnya (Hero, 2021). Salah satu penyebab kematian terbanyak terkait kanker hingga saat ini adalah kanker payudara yang menempati posisi kedua setelah kanker paru (Suparna & Sari, 2022), juga merupakan penyebab kematian tertinggi pada perempuan di Indonesia (Marfianti, 2021). Hingga tahun 2020, jumlah kasus baru mengenai kanker payudara mencapai 2,2 juta jiwa di seluruh dunia berdasarkan Global Cancer Observatory (GCO) (Ferlay et al., 2021). Pada tahun yang sama, di Indonesia kanker payudara merupakan kasus terbanyak dengan jumlah penderita sebanyak 65 ribu jiwa (Maresa et al., 2023). Salah satu upaya untuk penyembuhan kanker adalah dengan menggunakan kemoterapi. Akan tetapi, proses ini sering memberikan efek negatif kepada pasien (Karlina & Hafshah, 2019). Sehingga dikembangkanlah pengobatan kanker menggunakan senyawa-senyawa dari bahan alam maupun turunannya. Salah satu senyawa berbasis bahan alam yang digunakan adalah kuinon.

Kuinon merupakan sebuah senyawa yang paling penting dalam penemuan obat antikanker baru-baru ini (Ciftci et al., 2022). Senyawa ini merupakan senyawa organik siklik yang memiliki cincin (C6) jenuh dan mengandung dua atom oksigen yang terikat dengan karbonil serta memiliki ikatan konjugasi yang cukup dalam menunjukkan aktivitas biologisnya (Dulo et al., 2021). Salah satu turunan dari senyawa quinone ini adalah 1,4-quinone yang berupa sumber utama oleh zat-zat aktif biologis. Senyawa ini telah menarik banyak perhatian karena memiliki aktivitas biologis seperti antikanker, antioksidan, antivirus, antibakteri, serta

antijamur (Borba-Santos et al., 2022; Ciftci et al., 2022). Berdasarkan dari studi literatur yang dilakukan oleh (Ciftci et al., 2022), salah satu senyawa berbasis quinone yaitu ABQ-3 menunjukkan adanya penghambatan pertumbuhan secara signifikan terhadap sel kanker payudara MCF-7 dengan nilai GI₅₀ sebesar 2,35 μ M. Selain itu senyawa tersebut juga memiliki efek antikanker terhadap sel MCF-7 dengan nilai IC₅₀ sebesar $7,46 \pm 2,76 \mu$ M. Akan tetapi metode, upaya pencarian senyawa baru melalui proses in vitro memerlukan banyak biaya dan waktu yang lama (Nurainy, 2022). Salah satu metode yang sering digunakan adalah metode Hubungan Kuantitatif Struktur dan Aktivitas (HKSA).

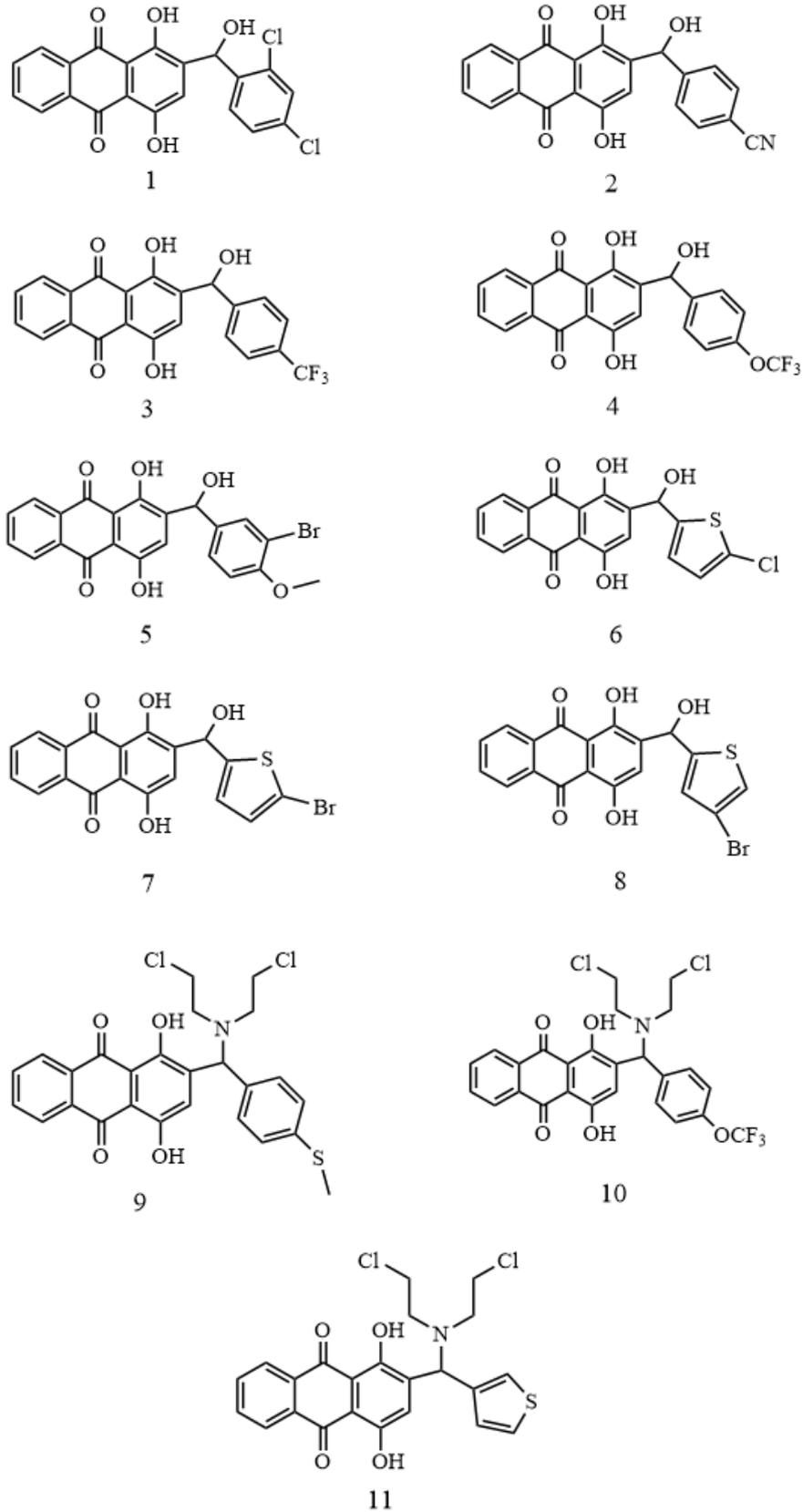
Hubungan Kuantitatif Struktur Aktivitas (HKSA) yang juga dikenal sebagai *Quantitative Structure-Activity Relationship* (QSAR) adalah sebuah pendekatan yang menghubungkan antara struktur dan aktivitas biologi pada tubuh yang dinyatakan secara matematis (Rakhman et al., 2019). Metode ini digunakan untuk menghubungkan antara struktur dan aktivitas suatu senyawa dengan deskriptornya dan menjadi pendukung dalam menentukan senyawa obat dengan efektivitas yang lebih baik (Nurainy, 2022). Melalui pendekatan HKSA, maka dapat diprediksi deskriptor atau faktor-faktor yang mempengaruhi aktivitas obat dengan strukturnya. HKSA menyediakan prediksi melalui model matematika yang akurat dan wawasan mendalam mengenai potensi modifikasi gugus fungsi suatu senyawa, yang membantu mengurangi kegagalan dalam riset eksperimental di laboratorium. Hal ini membuat penggunaan tenaga, biaya, dan hewan uji menjadi lebih efisien, serta mengurangi pencemar toksik terhadap lingkungan (La Kilo & La Kilo, 2019). Metode ini melibatkan deskriptor molekuler yang menggambarkan sifat-sifat ligan, yang didasarkan juga pada perbedaan dan deskriptor yang relevan untuk diterapkan dalam analisis regresi linier maupun multilinier (MLR) untuk menyatakan hubungan multivariat yang kompleks (Tandon et al., 2019). Berdasarkan uraian di atas, penelitian ini dilakukan bertujuan untuk mengetahui dan mengidentifikasi hubungan antara struktur kimia turunan kuinon dengan aktivitas antikankernya terhadap kanker payudara menggunakan metode HKSA.

2 METODE

2.1 Software dan Hardware

Perhitungan dan pemodelan senyawa dilakukan menggunakan laptop dengan prosesor Intel™ Core i3 1005G1 CPU @ 1.20GHz, RAM 8 GB, SSD 250 GB. Software yang digunakan antara lain sistem operasi Windows 11, ChemBioDraw Ultra 14 untuk menggambar struktur senyawa, pkCSM untuk mengetahui luas permukaan (surface), Avogadro untuk pemodelan 3D, dan Orca untuk optimasi geometri dan perhitungan elektronik.

Pada penelitian ini, terdapat 11 senyawa turunan kuinon yang diperoleh dari penelitian yang telah dipublikasikan oleh (Liu et al., 2019), dengan struktur yang digambarkan pada **Gambar 1**. Data set mencakup 11 senyawa turunan kuinon beserta data IC₅₀ yang disajikan pada **Tabel 1**. Konsentrasi penghambatan senyawa dalam satuan μ M dikonversi ke bentuk M kemudian ditransformasikan ke skala logaritmik resiprokal menjadi pIC₅₀. Transformasi ini membuat konsentrasi yang dihasilkan akan sebanding dengan energi interaksi senyawa dengan reseptor serta mengurangi *skewness* pada kumpulan data.



Gambar 1. Senyawa turunan kuinon untuk studi HKSA dari penelitian (Liu et al., 2019).

Tabel 1. Aktivitas antikanker untuk 11 struktur senyawa turunan kuinon

Senyawa	IC ₅₀ (M)	pIC ₅₀
1	0.0000127	4.90
2	0.0000286	4.54
3	0.0000274	4.56
4	0.0000305	4.52
5	0.0000456	4.34
6	0.0000293	4.53
7	0.0000394	4.40
8	0.0000175	4.76
9	0.0000393	4.41
10	0.0000428	4.37
11	0.0000225	4.65

Sumber: (Liu et al., 2019).

2.2 Metode

2.2.1 Optimasi Geometri Turunan Kuinon

Pada penelitian ini, struktur senyawa turunan kuinon digambar dengan menggunakan ChemBioDraw Ultra 14.0 kemudian dikonversi ke dalam bentuk 3D menggunakan ChemBio3D Ultra 14.0., struktur 3D tersebut selanjutnya dioptimasi untuk mendapatkan geometri optimum menggunakan metode semi empiris dengan Austin Model 1 (AM1). Setelah itu, perhitungan transisi elektronik dilakukan untuk mendapatkan senyawa HOMO-LUMO menggunakan Orca dengan metode semi empiris AM1.

2.2.2 Menentukan Deskriptor

Penentuan persamaan HKSA dimulai dengan pemilihan deskriptor yang akan digunakan untuk memprediksi aktivitas senyawa turunan kuinon sebagai antikanker. Dalam penelitian ini, berbagai deskriptor dikumpulkan dan dianalisis, termasuk sifat-sifat sterik seperti Wt, MR, dan *surface area*. Log P dan log S mewakili sifat lipofilik, serta sifat elektronik seperti dipol, HOMO, LUMO, dan energi gap.

2.2.3 Membangun Model HKSA Melalui Analisis Regresi Linier Berganda (MLR)

Persamaan model HKSA diperoleh menggunakan metode MLR untuk menentukan hubungan antara deskriptor yang telah dikumpulkan dengan aktivitas antikanker yaitu pIC₅₀. Analisis ini dilakukan dengan metode regresi linier multivariabel menggunakan pendekatan *backward* melalui program SPSS 22.0. Kemudian hasil analisis MLR yang diperoleh beberapa model HKSA. Pemilihan persamaan HKSA yang paling baik untuk digunakan berdasarkan dari beberapa kriteria seperti nilai $R^2 > 0,6$, nilai PRESS, serta nilai perbandingan F_{cal}/F_{tab} .

3 HASIL DAN PEMBAHASAN

Pemodelan struktur molekul senyawa turunan kuinon dilakukan dengan metode semi empiris AM1 dengan menggunakan data dari 11 struktur turunan kuinon pada **Gambar 1**. Pemodelan ini dilakukan untuk mengetahui nilai-nilai dari setiap parameter dalam memperoleh data deskriptor yang nantinya akan menghasilkan model persamaan HKSA.

Hasil dari perhitungan dan hasil analisis MLR yang dilakukan untuk menemukan model HKSA memperoleh 6 model yang disajikan dalam tabel berikut:

Tabel 2. Model HKSA dari Metode MLR

Model	Variabel	R	R ²	F	Sig
1	Wt, MR, log P, log S, surface, dipol, LUMO, energi gap	0,894	0,798	0,990	0,594
2	Wt, MR, log S, surface, dipol, LUMO, energi gap	0,889	0,790	1,615	0,376
3	Wt, MR, surface, dipol, LUMO, energi gap	0,883	0,779	2,350	0,214
4	Wt, MR, surface, dipol, energi gap	0,833	0,695	2,274	0,194
5	Wt, MR, surface, dipol,	0,825	0,681	3,203	0,099
6	MR, surface, dipol	0,800	0,640	4,153	0,055

Berdasarkan dari data hasil di atas, dapat dilihat bahwa hasil yang didapatkan 6 model persamaan HKSA dengan nilai R² yang berbeda. Analisis data yang dihasilkan pada tabel di atas menggambarkan hubungan kuantitatif struktur dan aktivitas (HKSA) menggunakan regresi linier untuk memprediksi nilai pIC₅₀ berdasarkan berbagai variabel/parameter molekuler seperti yang terdapat dalam **Tabel 2**. Proses analisis ini menggunakan model regresi dengan metode *backward elimination*, dimana satu per satu parameter yang tidak signifikan akan dihapus secara bertahap. Model persamaan yang memiliki nilai R² paling baik yaitu model 1 dengan nilai R² = 0,798. Dimana persamaan pada model 1 ini adalah $pIC_{50} = 339,32 - 0,26(Wt) + 0,27(MR) - 0,238(\log P) + 0,213(\log S) + 0,072(Surface) + 0,004(Dipol) + 46,74(LUMO) + 1,53(Energi\ gap)$.

Model 1 dengan nilai R² = 0,798 menunjukkan bahwa sekitar 79,8% variabilitas dalam aktivitas antikanker (pIC₅₀) dapat dijelaskan oleh parameter-parameter molekuler yang termasuk dalam model ini. Parameter-parameter ini mencakup berbagai sifat fisikokimia dan elektronik, seperti berat molekul (Wt), massa relawan (MR), log P dan log S yang mewakili sifat lipofilik, luas permukaan (Surface), momen dipol (Dipol), energi terendah orbital molekuler (LUMO), dan energi gap. Nilai koefisien pada masing-masing parameter menunjukkan kontribusi relatif mereka terhadap aktivitas antikanker, di mana koefisien positif menunjukkan peningkatan nilai pIC₅₀ dengan peningkatan parameter tersebut, dan koefisien negatif menunjukkan penurunan nilai pIC₅₀ dengan peningkatan parameter tersebut.

Berdasarkan persamaan HKSA yang didapatkan pada model 1, prediksi sifat molekuler yang akan dimodifikasi dapat dilakukan untuk menghasilkan senyawa turunan kuinon baru yang lebih aktif. Beberapa parameter, seperti massa molekul (Wt), dapat mengurangi aktivitas senyawa kuinon sebagai antikanker karena memiliki nilai konstanta negatif. Untuk mendapatkan senyawa dengan aktivitas tinggi, parameter yang dapat ditingkatkan mencakup nilai log S, nilai LUMO, atau energi gap dari senyawa.

4 KESIMPULAN

Berdasarkan data hasil yang didapatkan, maka dapat disimpulkan bahwa beberapa parameter yang memberikan efek positif pada aktivitas senyawa kuinon sebagai antikanker adalah MR, log P, dan LUMO. Dari 6 model persamaan yang dihasilkan, model persamaan 1 dipilih sebagai persamaan yang dapat digunakan dalam menentukan senyawa baru turunan kuinon dimana persamaannya yaitu $pIC_{50} = 339,32 - 0,26(Wt) + 0,27(MR) - 0,238(\log P) + 0,213(\log S) + 0,072(Surface) + 0,004(Dipol) + 46,74(LUMO) + 1,53(Energi\ gap)$ dengan nilai R² = 0,798.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada Program Studi Kimia Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Palangka Raya yang telah menyediakan sarana dan prasarana sehingga penelitian ini dapat dilakukan.

DAFTAR PUSTAKA

- Borba-Santos, L. P., Nicoletti, C. D., Vila, T., Ferreira, P. G., Araújo-Lima, C. F., Galvão, B. V. D., Felzenszwalb, I., de Souza, W., de Carvalho da Silva, F., Ferreira, V. F., Futuro, D. O., & Rozental, S. (2022). A novel naphthoquinone derivative shows selective antifungal activity against *Sporothrix* yeasts and biofilms. *Brazilian Journal of Microbiology*, *53*(2), 749–758.
- Ciftci, H., Sever, B., Kaya, N., Bayrak, N., Yıldız, M., Yıldırım, H., Tateishi, H., Otsuka, M., Fujita, M., & TuYuN, A. F. (2022). Studies on 1,4-Quinone Derivatives Exhibiting Anti-Leukemic Activity along with Anti-Colorectal and Anti-Breast Cancer Effects. *Molecules*, *28*(1), 77–96.
- Dulo, B., Phan, K., Githaiga, J., Raes, K., & De Meester, S. (2021). Natural Quinone Dyes: A Review on Structure, Extraction Techniques, Analysis and Application Potential. *Waste and Biomass Valorization*, *12*(12), 6339–6374.
- Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I., Parkin, D. M., Piñeros, M., Znaor, A., & Bray, F. (2021). Cancer statistics for the year 2020: An overview. *International Journal of Cancer*, *149*(4), 778–789.
- Hero, S. K. (2021). Faktor Risiko Kanker Payudara. *Jurnal Medika Hutama*, *3*(1), 1533–1538.
- Karlina, L., & Hafshah, M. (2019). Desain Turunan Kalkon Baru Sebagai Antikanker Payudara Berdasarkan Molecular Docking. *Walisongo Journal of Chemistry*, *2*(2), 57–63.
- La Kilo, J., & La Kilo, A. (2019). Kajian HKSA Antimalaria Senyawa Turunan Quinolon-4(1H)-imines Menggunakan Metode MLR-ANN. *Jamb.J.Chem*, *1*(1), 21–26.
- Liu, Y., Liang, Y., Jiang, J., Qin, Q., Wang, L., & Liu, X. (2019). Design, synthesis and biological evaluation of 1,4-dihydroxyanthraquinone derivatives as anticancer agents. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, *29*(9), 1120–1126.
- Maresa, A., Riski, M., & Ismed, S. (2023). Hubungan sikap dan keterpaparan informasi dengan pengetahuan remaja putri tentang kanker payudara. *Jurnal 'Aisyiyah Palembang*, *8*(1), 233–243.
- Marfianti, E. (2021). Peningkatan Pengetahuan Kanker Payudara dan Keterampilan Periksa Payudara Sendiri (SADARI) untuk Deteksi Dini Kanker Payudara di Semuten Jatimulyo Dlingo. *Jurnal Abdimas Madani Dan Lestari (JAMALI)*, *3*(1), 25–31.
- Nurainy, N. I. Y. (2022). Analisis Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas (HKSA) Senyawa Analog Kalkon Dalam Menghambat Sel MCF 7. *Jurnal Dunia Farmasi*, *7*(1), 1–13.
- Rakhman, K. A., Limatahu, N. A., Karim, H. B., & Abdjan, M. I. (2019). Kajian Senyawa Turunan Benzopirazin sebagai Antimalaria Menggunakan Metode HKSA dan MLR. *EduChemia (Jurnal Kimia Dan Pendidikan)*, *4*(2), 112–126.
- Suparna, K., & Sari, L. M. K. K. (2022). Kanker Payudara: Diagnostik, Faktor Risiko, Dan Stadium. *Ganesha Medicina Journal*, *2*(1), 42–48.
- Tandon, H., Chakraborty, T., & Suhag, V. (2019). A Concise Review on the Significance of QSAR in Drug Design. *Chemical and Biomolecular Engineering*, *4*(4), 45–51.